

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 5 月 31 日 (31.05.2001)

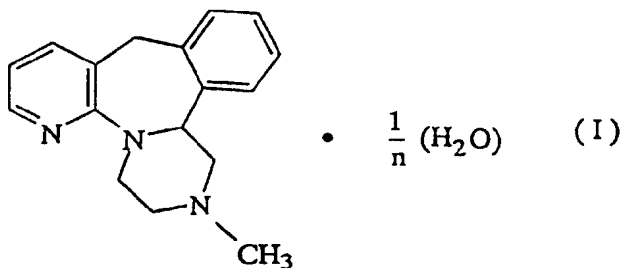
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/38329 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/14, (72) 発明者; および  
A61K 31/55, A61P 25/24 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井石栄一 (IISHI, Eiichi) [JP/JP], 今宮勝之 (IMAMIYA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04835
- (22) 国際出願日: 2000 年 7 月 19 日 (19.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平 11/333049 1999 年 11 月 24 日 (24.11.1999) JP  
特願2000/67476 2000 年 3 月 10 日 (10.03.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住化ファインケム株式会社 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 細田芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒540-0012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目8番1号 大手前M2ビル 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, CA, IN, JP, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:  
一、国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANHYDROUS MIRTAZAPINE CRYSTALS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 無水ミルタザピン結晶およびその製造方法



(57) Abstract: Little hygroscopic anhydrous mirtazapine crystals showing moisture absorption of 0.6% by weight or less when stored in the atmosphere at 25 °C at a relative humidity of 75% under atmospheric pressure for 500 hours; a process for producing anhydrous mirtazapine crystals showing moisture absorption of 0.6% by weight or less when stored in the atmosphere at 25 °C at a relative humidity of 75% under atmospheric pressure for 500 hours characterized by drying crystals of mirtazapine hydrate; crystals of mirtazapine hydrate represented by formula (I), wherein n represents an integer of from 1 to 5; and

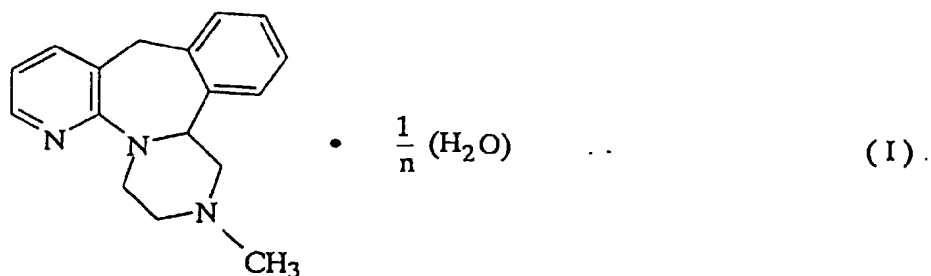
a process for producing crystals of mirtazapine hydrate characterized by crystallizing crude mirtazapine by using a water soluble polar organic solvent and water. By using this production method, stable anhydrous mirtazapine having little hygroscopicity can be produced by a convenient industrial method. The anhydrous mirtazapine crystals are favorable in the low hygroscopicity and appropriately usable as, for example, an antidepressant.

[続葉有]



(57) 要約:

25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶、ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である無水ミルタザピン結晶の製造方法、式(I)：



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるミルタザピン水和物の結晶、並びに水溶性極性有機溶媒および水を用いて粗製ミルタザピンを結晶化させることを特徴とするミルタザピン水和物の結晶の製造方法。本発明の製造方法によれば、吸湿性がほとんどない安定な無水ミルタザピン結晶を簡便な工業的方法により製造することができる。また、本発明の無水ミルタザピン結晶は、優れた低吸湿性を有するものであるので、例えば、抗鬱剤として好適に使用しうるものである。

## 明 細 書

### 無水ミルタザピン結晶およびその製造方法

#### 技術分野

本発明は、無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびにミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、抗鬱剤として有用な低吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびに該無水ミルタザピン結晶の製造中間体として有用なミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法に関する。

#### 背景技術

ミルタザピンの純度を高める方法としては、ミルタザピンを石油エーテルなどから再結晶させる方法が提案されている（米国特許第4,062,848号明細書）。

しかし、この方法に、純度が95～99%程度の粗製ミルタザピンを用いた場合、不純物が油状で析出するため、ミルタザピンの結晶化が阻害され、しかも高純度を有するミルタザピンを結晶化させることが困難となるという欠点がある。

また、このミルタザピンの結晶は、吸湿性を有するため、乾燥条件下でないと取扱いおよび保存ができないという欠点がある。

従って、粗製のミルタザピンから高純度を有するミルタザピンを効率よく製造することができる製法の開発、および吸湿性が低いミルタザピン結晶の開発が待ち望まれている。

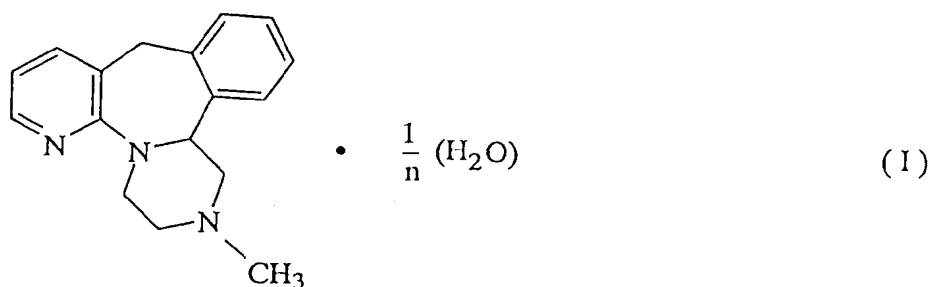
本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、粗製ミルタザピンから高純度ミルタザピンを効率よく製造しうる方法、および低吸湿性を有するミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびに該無水ミルタザピン結晶の製造中間体

として有用なミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明によれば、

- (1) 25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶、
- (2) ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶の製造方法、ならびに
- (3) 式(I)：



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法が提供される。

## 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施例1で得られたミルタザピン水和物の結晶の赤外吸収スペクトルを示す図である。

第2図は、本発明の実施例7および比較例3で得られた無水ミルタザピン結晶

の吸水量の経時変化を示す図である。

第 3 図は、本発明の実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の X 線回折図である。

第 4 図は、本発明の実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の分子構造図である。

第 5 図は、本発明の実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の a 軸方向の結晶構造図である。

第 6 図は、本発明の実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の b 軸方向の分子構造図である。

第 7 図は、本発明の実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の c 軸方向の分子構造図である。

第 8 図は、本発明の実施例 10 で得られた無水ミルタザピン結晶の X 線回折図である。

第 9 図は、本発明の実施例 9 で得られた無水ミルタザピン結晶を粉砕させたときの粒子の顕微鏡写真である。

第 10 図は、本発明の実施例 9 で得られた無水ミルタザピン結晶を粉砕させた後、乾燥させたときの粒子の顕微鏡写真である。

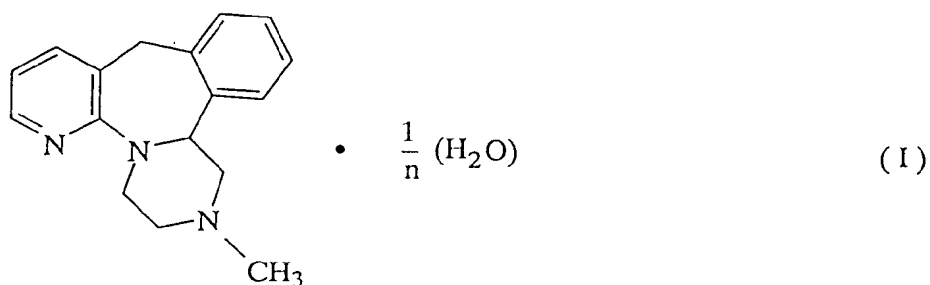
#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書において、無水ミルタザピン結晶の「無水」とは、実質的にミルタザピン結晶が水分を含有していないことを意味する。より具体的には、無水ミルタザピン結晶の水分量は、0.5 重量%以下、好ましくは 0.3 重量%以下であることが十分な低吸湿性を付与する観点から望ましい。

本発明の低吸湿性無水ミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度 75%の空气中で大気圧下、500 時間保存したときの吸湿量が 0.6 重量%以下であるので、結晶の取扱い及び製剤化が容易になり、保存安定性が向上する。

無水ミルタザピン結晶の原料化合物としては、ミルタザピン水和物の結晶を用いることができる。

ミルタザピン水和物の結晶としては、式（I）：



（式中、nは1～5の整数を示す）

で表されるものが挙げられる。式中、nは2または3であることが好ましい。なかでも、nは2であること、即ち、ミルタザピン1／2水和物の結晶が、結晶性、取扱性および保存安定性の観点から好ましい。このミルタザピン1／2水和物の結晶は、X線回折において、回折角（2θ）が9.28、14.36、20.46および26.92であるときに、特有の回折ピークを有するものである。

ミルタザピン水和物の結晶は、例えば、粗製ミルタザピンを出発物質として使用することにより、以下のようにして容易に調製することができる。なお、粗製ミルタザピンは、純度が99％以下程度のものであり、例えば、米国特許第4,062,848号明細書に記載されている方法によって調製することができる。

より具体的には、本発明に用いられる粗製ミルタザピンとは、粗製ミルタザピン2gをメタノール10mLに溶解させ、10mm石英セルにて波長600nmにおける吸光度および波長400nmにおける透過率を測定装置〔（株）島津製作所製、UV-2500PC〕で測定したときに、波長600nmにおける吸光度が0.1以上であり、波長400nmにおける透過率が30％以下であって、かつ色差計〔日本電色工業（株）製、色差計Z-300A〕で測定したときの色

差計でのb値が10以上であるものをいう。

粗製ミルタザピンからミルタザピン水和物の結晶を製造するにあたって、まず、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトンなどのケトン；酢酸メチルなどのエステル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水溶性極性有機溶媒と水との混合溶媒が挙げられる。これらの水溶性極性溶媒のなかでは、メタノール、エタノールなどの低級アルコールと水との混合溶媒は、好適に使用しうるものである。なお、水溶性極性有機溶媒100重量部に対する水の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、50～2000重量部、好ましくは80～1000重量部であることが望ましい。

水溶性極性有機溶媒の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、通常、ミルタザピン100重量部に対して50～3000重量部、好ましくは50～2000重量部、より好ましくは100～1000重量部であることが望ましい。

粗製ミルタザピンを水溶性極性有機溶媒に溶解させる際の温度は、特に限定がないが、不純物を不溶物として析出させ、効率よく除去する観点から、通常、0～80℃、好ましくは0～60℃、さらに好ましくは0～10℃であることが望ましい。

なお、粗製ミルタザピンを60～80℃の温度で水溶性極性有機溶媒に溶解させた場合には、得られるミルタザピン水和物の純度を向上させる観点から、粗製ミルタザピンを水溶性極性有機溶媒に溶解させて得られた粗製ミルタザピン溶液に、水を添加することが好ましい。水の量は、純度および色相の改善の観点から、水溶性極性有機溶媒100重量部に対して10～100重量部程度であることが好ましい。

また、色相を改善するために、粗製ミルタザピン溶液に脱色炭を適宜添加して

もよい。脱色炭の使用量は、純度及び色相の改善の観点から、粗製ミルタザピン 100 重量部に対して、0.5～10 重量部程度であることが好ましい。

次に、色相を改善するために、この脱色炭を添加した粗製ミルタザピン溶液の液温を 0～70℃、好ましくは 0～30℃程度の温度で 10～60 分間攪拌することが好ましい。

次に、脱色炭を濾別し、該脱色炭をメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水溶性極性有機溶媒で洗浄し、結晶形を揃えるために、0～10℃程度の温度まで冷却することが好ましい。

次に、得られたミルタザピン溶液には、結晶析出の観点から、水を粗製ミルタザピン 100 重量部に対して 100～1000 重量部程度の量で滴下することが好ましい。その後、得られた溶液を 0～5℃程度の温度に冷却し、結晶形を揃えるために、ミルタザピン水和物の結晶の種晶をその溶液に添加してもよい。この種晶の量は、特に限定されないが、粗製ミルタザピン 100 重量部に対して 0.05～1 重量部程度であればよい。

なお、ミルタザピンを溶解し、晶析させる操作においては、窒素などの不活性ガス雰囲気下で行なうことが着色を防ぐ観点から好ましい。

なお、得られたミルタザピン水和物の結晶を濾取した後には、必要により、例えば、水、メタノール、エタノールなどの水溶性極性有機溶媒、または水と該有機溶媒との混合溶媒で洗浄し、次いで乾燥させてもよい。かくしてミルタザピン水和物の結晶が得られる。得られたミルタザピン水和物の結晶の平均粒子径は、通常、60～150  $\mu\text{m}$  であるが、必要により、ハンマーミルなどの粉碎機で粉碎してもよい。

次に、前記ミルタザピン水和物の結晶から、無水ミルタザピン結晶を製造する方法について説明する。

低吸湿性の無水ミルタザピン結晶は、前記のようにして含水溶媒から結晶化さ



せて得られたミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることによって容易に製造することができる。この無水ミルタザピン結晶は、X線回折において、回折角（ $2\theta$ ）が9.14、9.38、14.16、18.46、18.56および20.56であるときに、特有の回折ピークを有するものである。

なお、ミルタザピン水和物の結晶を乾燥する前には、その乾燥を効率よく行うことができるようにするために、ミルタザピン水和物の結晶を粉砕することが好ましい。この粉砕は、生成したミルタザピン水和物の結晶を濾過した後に行うが、ミルタザピン水和物の結晶の粉砕を効率よく行うために、該ミルタザピン水和物の結晶を予備乾燥させることが好ましい。予備乾燥は、ミルタザピン水和物の結晶を40～80℃の温度に1～6時間程度加熱することによって行うことができる。

粉砕は、例えば、ハンマーミル、カッターミル、アトマイザーなどの粉砕機を用いて行うことができる。粉砕は、粉砕後のミルタザピン水和物の結晶の平均粒子径が10～70  $\mu\text{m}$ 、好ましくは20～60  $\mu\text{m}$ 程度となるように行うことが望ましい。なお、この平均粒子径の測定は、（株）島津製作所製、SALD1100を用い、媒体として水、また分散剤としてトリトンX-100（ローム・アンド・ハース社製、商品名）を用いて行うことができる。

乾燥は、加熱下で行なうことが好ましい。この場合、加熱温度は、乾燥時間を短縮させる観点およびミルタザピン水和物の変質を回避する観点から、70～110℃、好ましくは85～110℃、より好ましくは90～105℃であることが望ましい。

乾燥を減圧下で行なうことにより、さらに乾燥時間を短縮させることができる。減圧度は、強力な真空ポンプを使用せずに、短時間で乾燥を行なう観点から、1.33～13300 Pa、好ましくは10～6650 Pa、より好ましくは100～1995 Paであることが望ましい。

ミルタザピン水和物の結晶の乾燥は、得られる無水ミルタザピン結晶の水分量

が0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下となるまで行なうことが、得られる無水ミルタザピン結晶に、優れた低吸湿性を付与する観点から望ましい。

かくして得られるミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときであっても、吸湿量が0.6重量%以下であるという格別顕著に優れた性質を発現するものである。

以上説明したように、本発明の製造方法によれば、ミルタザピン水和物の結晶を出発物質として、低吸湿性の無水ミルタザピン結晶を容易に工業的規模で製造することができる。

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

#### 製造例〔粗製ミルタザピンの製造〕

300 mL容のフラスコに、濃硫酸144 gを仕込んだ後、2-(4-メチル-3-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-メタノール40 gを添加し、30～40℃で8時間攪拌した。

得られた反応混合物を、水258.8 gを仕込んだ1 L容のフラスコ内に滴下し、次いで水28.8 gでフラスコ内を洗浄した。次に、この反応混合物のpHを25%水酸化ナトリウム水溶液で約1.8とし、脱色炭1.9 gで脱色し、濾過し、水38 gで洗浄した。

次に、この洗浄後の溶液にトルエン60 mLを添加し、次いで約50℃の25%水酸化ナトリウム水溶液を添加してこの溶液のpHを8.3とした。その後、この溶液を75～80℃で水層と有機層の二層に分液した。有機層に、55～60℃でヘプタン41 gを滴下した後、0～5℃に冷却した。同温度で、1時間攪拌し、濾過した。

得られた結晶を、トルエン40 gとヘプタン31 gの冷混合溶媒（約0～5℃

）で洗浄し、60℃で減圧乾燥したところ、黄色の粗製ミルタザピン31.7gが得られた。その収率は84.6%であり、高速液体クロマトグラフィーによる純度（以下、HPLC純度という）は97.5%であった。

#### 実施例 1

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）76gをエタノール186gに60℃で溶解し、これに水228gと脱色炭760mgを添加し、70～75℃で30分間保温した。この溶液を濾過し、脱色炭をエタノール6.2gで洗浄した後、得られた濾液および洗浄液を20～30℃に冷却した。

次に、この溶液に、水714gを30分間かけて滴下し、0～5℃で1時間冷却し、結晶を濾過し、エタノール15gと水80gの冷混合溶媒（約0～5℃）で洗浄した。その後、この結晶を70℃で乾燥して、ミルタザピン水和物の結晶77.05gを得た。得られたミルタザピン水和物の物性は、以下のとおりであった。

- （1）水分量：2.3重量%
- （2）HPLC純度：99.6%
- （3）融点：121～123℃
- （4）赤外吸収スペクトル：第1図に示す。

#### 実施例 2

実施例1で得られたミルタザピン水和物71gをtert-ブチルメチルエーテル356gに50℃で溶解し、常圧で55℃の温度で水とtert-ブチルメチルエーテルとを共沸脱水し、tert-ブチルメチルエーテル255.3gを留去した。

次に、この溶液を0～5℃に冷却し、30分間熟成し、濾過した。得られた結晶を冷tert-ブチルメチルエーテル（約0～5℃）52gで洗浄し、乾燥して白色のミルタザピン52gを得た。このミルタザピンのHPLC純度は、99.9

%であった。

### 実施例 3

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 5 g を減圧下で 55℃で 2 時間予備乾燥させた。水分量は 2.6 重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉砕し、平均粒子径〔測定装置：(株)島津製作所製、SALD1100、媒体：水、分散剤：トリトン X-100 (ローム・アンド・ハース社製、商品名) にて測定、以下同じ〕が 20.97  $\mu\text{m}$  の粉末を得た。

この粉末を 90℃で 1333 Pa の減圧下で 6 時間乾燥したところ、水分量が 0.4 重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、41.2  $\mu\text{m}$  であった。

### 実施例 4

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 5 g を減圧下で 55℃で 2 時間予備乾燥させた。水分量は 2.8 重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉砕し、平均粒子径が 52.87  $\mu\text{m}$  の粉末を得た。

この粉末を 90℃で 1333 Pa の減圧下で 10 時間乾燥したところ、水分量が 0.25 重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、110.4  $\mu\text{m}$  であった。

### 実施例 5

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 5 g を減圧下で 55℃で 2 時間予備乾燥させた。水分量は 2.7 重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉砕し、平均粒子径が

47. 7  $\mu\text{m}$ の粉末を得た。

この粉末を90℃で1333 Paの減圧下で4時間乾燥したところ水分量が0.4重量%となり、さらに3時間乾燥したところ水分量が0.27重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、110.4  $\mu\text{m}$ であった。

#### 比較例 1

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）10 gをトルエン13 gに75℃で加熱溶解させ、脱色炭500 mgで脱色し、濾過した後、0～5℃に冷却して晶析させた。その後、濾過して結晶を回収し、乾燥してミルタザピン8.1 gを得た。色相は淡黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンのHPLC純度は、98.8%であった。

#### 比較例 2

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）10 gをtert-ブチルメチルエーテル15 gに55℃で溶解し、脱色炭500 mgで脱色し、濾過し、0～5℃に冷却して晶析した。

得られた結晶を濾過し、乾燥してミルタザピン8.6 gを得た。得られたミルタザピンの色相は淡黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンのHPLC純度は、98.2%であった。

#### 製造例 1

精製濃硫酸5027.9 gを仕込んだ反応容器に、窒素雰囲気、米国特許第4,062,848号明細書に記載の方法に準じて調製した1-(3-ヒドロキシメチルピリジル-2)-2-フェニル-4-メチルピペラジン1396.8 gを攪拌下、0～30℃で分割して添加した。添加後、反応容器内の温度を30～40℃で

8時間保温した。

次に、得られた生成物を高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCという）で分析した結果、反応溶液中にはミルタザピンが98.1%生成していた。

この反応溶液に、0～5℃で水8660gを滴下し、さらに水1397gを添加した。その後、この反応溶液に、水酸化ナトリウム3143gを水9428gに溶解させた溶液を30℃以下の温度で滴下し、pHを1～2に調整した。次に、その反応溶液に、20～30℃で脱色炭67gを添加して脱色し、濾過し、水1330gで脱色炭を洗浄した。濾液に、トルエン2095gを添加して洗浄し、トルエン層を分液し、水層にトルエン2095gを添加し、次いで水2810gに水酸化ナトリウム936gを溶解させた溶液を50℃以下の温度で滴下し、pHを8以上とした。その後、75～80℃で分液し、有機層を分取した。

次に、この有機層に、50～60℃でヘプタン2095mLを滴下し、結晶を析出させ、0～5℃に冷却した後、1時間熟成した。濾過後、トルエン1600mLとヘプタン1600mLを混合して0～5℃に冷却した液で結晶を洗浄し、粗製ミルタザピン〔波長600nmにおける吸光度：2.4154、波長400nmにおける透過率：0.01%、色差計のb値：22.0〕1111.8gを得た。

得られた粗製ミルタザピンの収率は85%であり、HPLC純度は99.0%であった。

#### 実施例 6

製造例1で得られた粗製ミルタザピン120gをメタノール360mLに溶解させ、脱色炭1.2gを添加して脱色し、濾過した後、メタノール12mLで脱色炭を洗浄した。その後、20～30℃で、攪拌下、イオン交換水1116mLを滴下し、1時間熟成した。

次に、その溶液を0～5℃で1時間冷却し、濾過した後、メタノール43.2

mLとイオン交換水129.6 mLとを混合した液温が0～5℃の液で結晶を洗浄した。この結晶を60℃で乾燥してミルタザピン1/2水和物の結晶121.25 gを得た（収率97.7%）。

#### 実施例 7

実施例 6 で得られたミルタザピン1/2水和物の結晶を1330～1862 Paの減圧下で90～95℃で乾燥した。得られた無水ミルタザピン結晶の水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0.1重量%であった。また、その融点は114～116℃であった。

#### 比較例 3

製造例 1 で得られた粗製ミルタザピンを米国特許第4,062,848号明細書に記載の方法に準じて再結晶させた。すなわち、製造例 1 で得られた粗製ミルタザピン20 gをtert-ブチルメチルエーテル140 mLに加熱溶解させ、脱色炭0.2 gおよびセライト0.2 gを添加して脱色濾過し、その溶液の量が41.2 gとなるまで濃縮し、これにtert-ブチルメチルエーテル5.4 gを添加し、3℃まで冷却して結晶化した。その後、濾過し、50℃で乾燥してミルタザピンの結晶16.5 gを得た。

次に、この結晶10 gを石油エーテル（沸点：40～60℃）200 mLに加熱溶解し、0～5℃に冷却してミルタザピンの結晶4 gを得た。

得られたミルタザピンの結晶を1330～1995 Paの減圧下、90～95℃で乾燥し、その水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0.1重量%であった。

次に、実施例 7 および比較例 3 で得られたミルタザピンの結晶をシャーレに入れ、相対湿度が75%で室温が25℃の恒温室内に入れ、その結晶の吸湿量の変化を調べた。その結果を第2図に示す。なお、吸湿量は、式：

〔吸湿量（重量％）〕

$$= \left[ \text{吸湿後の結晶の重量 (g)} - \text{吸湿前の結晶の重量 (g)} \right] \\ \div \left[ \text{吸湿前の結晶の重量 (g)} \right] \times 100$$

によって求められる。

第2図に示された結果から、実施例7で得られた無水ミルタザピン結晶は、比較例3で得られたミルタザピン結晶と対比して、500時間経過後における吸湿量が非常に低く、低吸湿性に著しく優れていることがわかる。

#### 実施例8

粗製ミルタザピン（HPLC純度：99.0％）1195.46gをメタノール4728gに0～5℃で溶解し、これに脱色炭12gを添加し、5℃で15分間攪拌した。この溶液を0～5℃で濾過した後、イオン交換水4065gを濾液に流入し、種晶100mgを加えた。0～10℃でイオン交換水9707gを滴下し、結晶化させた。0～5℃で1時間攪拌し、結晶を濾過し、メタノール340gとイオン交換水1291gの混合液（液温：0～5℃）で結晶を洗浄した。減圧下（4～5.3KPa）、50～60℃で水分量が3.5重量％以下となるまで乾燥し、粉碎機（ハンマーミル）で粉碎し、平均粒子径が20μmのミルタザピン水和物の結晶を得た。

粉碎前のミルタザピン水和物の結晶のX線回折を調べた。その結果を第3図に示す。また、X線回折の測定条件を以下に示す。

〔X線回折の測定条件〕

- ① 測定装置：理学電機（株）製、A7RV)
- ② 照射X線：CuK $\alpha$ 線
- ③ 加速電圧：30kV
- ④ 加速電流：15mA

X線回折の結果に基づいて、結晶パラメータを求めた。その結果は、以下のと



おりである。

- ① 結晶系：単斜晶系
- ② ブラベー格子：Primitive(単純)
- ③ 空間群：(P 2<sub>1</sub> /  $\alpha$ )
- ④ Z 値：4
- ⑤ 格子パラメーター

$$a = 9.006(1) \text{ \AA}$$

$$b = 17.309(2) \text{ \AA}$$

$$c = 9.801(1) \text{ \AA}$$

$$\beta = 106.07(1)^\circ$$

$$V = 1468.1(4) \text{ \AA}^3$$

以上の結果に基づいて最小二乗法による精密化を行ない、原子座標、等方性温度因子(Beq) および占有率(occ)、異方性温度因子、原子間(結合)距離、結合角度、ならびにねじれ角を求めた。

原子座標、等方性温度因子および占有率を表 1 に、異方性温度因子を表 2 に、原子間(結合)距離を表 3 に、結合角度を表 4、ねじれ角を表 5 に示す。

表 1

原子	x	y	z	Beq	occ
O(1)	0.0169(7)	-0.0493(4)	-0.0037(8)	11.0(2)	0.5000
N(1)	0.1821(3)	0.0888(1)	0.6597(2)	4.48(5)	1.0000
N(2)	0.2627(3)	0.0830(1)	0.4534(2)	3.99(5)	1.0000
N(3)	0.2717(3)	-0.0037(1)	0.2097(2)	5.13(6)	1.0000
C(1)	0.2607(3)	0.1216(1)	0.5778(2)	3.62(5)	1.0000
C(2)	0.1886(4)	0.1227(2)	0.7839(3)	5.23(7)	1.0000
C(3)	0.2711(4)	0.1893(2)	0.8307(3)	5.27(7)	1.0000
C(4)	0.3545(3)	0.2211(2)	0.7466(3)	4.55(6)	1.0000
C(5)	0.3530(3)	0.1877(1)	0.6187(3)	3.69(5)	1.0000
C(6)	0.4462(3)	0.2180(1)	0.5253(3)	3.79(5)	1.0000
C(7)	0.3407(3)	0.2520(1)	0.3915(2)	3.39(5)	1.0000
C(8)	0.3471(3)	0.3302(1)	0.3632(3)	4.03(5)	1.0000
C(9)	0.2487(3)	0.3628(1)	0.2438(3)	4.70(6)	1.0000
C(10)	0.1400(3)	0.3174(2)	0.1527(3)	4.66(6)	1.0000
C(11)	0.1297(3)	0.2401(2)	0.1800(3)	4.05(5)	1.0000
C(12)	0.2307(3)	0.2057(1)	0.2992(2)	3.40(5)	1.0000
C(13)	0.2177(3)	0.1193(1)	0.3117(2)	3.54(5)	1.0000
C(14)	0.3099(3)	0.0784(2)	0.2233(3)	4.38(6)	1.0000
C(15)	0.2984(4)	-0.0392(2)	0.3476(3)	5.35(7)	1.0000
C(16)	0.2173(4)	0.0017(2)	0.4410(3)	5.18(7)	1.0000
C(17)	0.3634(6)	-0.0424(2)	0.1267(5)	8.6(1)	1.0000
H(1)	0.1332	0.0995	0.8425	6.2218	1.0000
H(2)	0.2681	0.2126	0.9175	6.1018	1.0000
H(3)	0.4157	0.2659	0.7783	5.2451	1.0000
H(4)	0.5126	0.2572	0.5753	4.4192	1.0000
H(5)	0.5031	0.1773	0.5017	4.4192	1.0000
H(6)	0.4208	0.3626	0.4274	4.5866	1.0000
H(7)	0.2566	0.4163	0.2249	5.4196	1.0000
H(8)	0.0714	0.3397	0.0707	5.3280	1.0000
H(9)	0.0528	0.2093	0.1173	4.6048	1.0000
H(10)	0.1128	0.1068	0.2702	3.9873	1.0000
H(11)	0.4170	0.0844	0.2674	4.9206	1.0000
H(12)	0.2851	0.1012	0.1309	4.9206	1.0000
H(13)	0.4053	-0.4053	0.3936	6.1278	1.0000
H(14)	0.2600	-0.2600	0.3349	6.1278	1.0000
H(15)	0.1086	-0.1086	0.4024	6.1871	1.0000
H(16)	0.2452	-0.2452	0.5337	6.1871	1.0000
H(17)	0.4643	-0.4643	0.1723	9.7575	1.0000
H(18)	0.3348	-0.3348	0.0348	9.7575	1.0000
H(19)	0.3277	-0.3277	0.1182	9.7575	1.0000

表 2

原子	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O(1)	0.100(4)	0.145(6)	0.141(6)	-0.013(4)	-0.017(4)	-0.030(5)
N(1)	0.055(1)	0.065(1)	0.065(1)	-0.002(1)	0.0159(10)	0.012(1)
N(2)	0.064(1)	0.039(1)	0.051(1)	-0.0061(9)	0.0165(10)	0.0042(8)
N(3)	0.081(2)	0.050(1)	0.056(1)	0.013(1)	0.006(1)	-0.0108(10)
C(1)	0.044(1)	0.046(1)	0.046(1)	0.0027(10)	0.010(1)	0.0080(10)
C(2)	0.064(2)	0.089(2)	0.048(1)	0.009(2)	0.020(1)	0.017(1)
C(3)	0.070(2)	0.086(2)	0.042(1)	0.014(2)	0.012(1)	0.000(1)
C(4)	0.057(2)	0.061(2)	0.049(1)	0.004(1)	0.004(1)	-0.006(1)
C(5)	0.042(1)	0.045(1)	0.048(1)	0.0050(10)	0.0051(10)	0.006(1)
C(6)	0.041(1)	0.045(1)	0.055(1)	-0.0033(10)	0.008(1)	0.000(1)
C(7)	0.041(1)	0.042(1)	0.048(1)	0.0008(9)	0.0173(10)	0.0019(10)
C(8)	0.055(1)	0.043(1)	0.059(1)	-0.003(1)	0.021(1)	-0.001(1)
C(9)	0.072(2)	0.043(1)	0.068(2)	0.005(1)	0.026(1)	0.013(1)
C(10)	0.065(2)	0.058(2)	0.054(1)	0.010(1)	0.016(1)	0.014(1)
C(11)	0.054(1)	0.052(1)	0.047(1)	0.000(1)	0.013(1)	0.004(1)
C(12)	0.044(1)	0.044(1)	0.044(1)	0.0019(9)	0.0166(10)	0.0009(9)
C(13)	0.043(1)	0.043(1)	0.046(1)	-0.0006(10)	0.0096(10)	-0.0016(10)
C(14)	0.060(2)	0.055(2)	0.051(1)	0.009(1)	0.015(1)	-0.001(1)
C(15)	0.082(2)	0.041(1)	0.069(2)	0.003(1)	0.001(2)	-0.003(1)
C(16)	0.084(2)	0.041(1)	0.069(2)	-0.011(1)	0.018(2)	0.004(1)
C(17)	0.152(4)	0.086(3)	0.088(3)	0.043(3)	0.035(3)	-0.020(2)

表 3

原 子 間 距 離					
原子	原子	距離 (Å)	原子	原子	距離 (Å)
O(1)	O(1)	1.74(1)	N(1)	C(1)	1.334(3)
N(1)	C(2)	1.337(4)	N(2)	C(1)	1.395(3)
N(2)	C(13)	1.475(3)	N(2)	C(16)	1.460(3)
N(3)	C(14)	1.460(4)	N(3)	C(15)	1.442(4)
N(3)	C(17)	1.471(4)	C(1)	C(5)	1.406(3)
C(2)	C(3)	1.380(5)	C(3)	C(4)	1.375(4)
C(4)	C(5)	1.378(4)	C(5)	C(6)	1.498(3)
C(6)	C(7)	1.510(3)	C(7)	C(8)	1.385(3)
C(7)	C(12)	1.395(3)	C(8)	C(9)	1.378(4)
C(9)	C(10)	1.375(4)	C(10)	C(11)	1.373(4)
C(11)	C(12)	1.399(3)	C(12)	C(13)	1.508(3)
C(13)	C(14)	1.530(3)	C(15)	C(16)	1.497(4)

表 4

原 子 間 の 結 合 角 度							
原子	原子	原子	角度 (°)	原子	原子	原子	角度 (°)
C(1)	N(1)	C(2)	117.7(2)	C(1)	N(2)	C(13)	123.5(2)
C(1)	N(2)	C(16)	117.6(2)	C(13)	N(2)	C(16)	109.5(2)
C(14)	N(3)	C(15)	110.8(2)	C(14)	N(3)	C(17)	109.8(3)
C(15)	N(3)	C(17)	110.6(3)	N(1)	C(1)	N(2)	117.4(2)
N(1)	C(1)	C(5)	123.0(2)	N(2)	C(1)	C(5)	119.3(2)
N(1)	C(2)	C(3)	123.6(3)	C(2)	C(3)	C(4)	117.9(3)
C(3)	C(4)	C(5)	120.5(3)	C(1)	C(5)	C(4)	117.2(2)
C(1)	C(5)	C(6)	119.9(2)	C(4)	C(5)	C(6)	122.9(2)
C(5)	C(6)	C(7)	110.1(2)	C(6)	C(7)	C(8)	120.2(2)
C(6)	C(7)	C(12)	120.2(2)	C(8)	C(7)	C(12)	119.5(2)
C(7)	C(8)	C(9)	121.2(2)	C(8)	C(9)	C(10)	119.5(2)
C(9)	C(10)	C(11)	120.3(2)	C(10)	C(11)	C(12)	120.9(2)
C(7)	C(12)	C(11)	118.6(2)	C(7)	C(12)	C(13)	125.1(2)
C(11)	C(12)	C(13)	116.3(2)	N(2)	C(13)	C(12)	119.5(2)
N(2)	C(13)	C(14)	106.6(2)	C(12)	C(13)	C(14)	110.3(2)
N(3)	C(14)	C(13)	110.6(2)	N(3)	C(15)	C(16)	112.8(2)
N(2)	C(16)	C(15)	109.5(2)				

表 5

原 子 間 の ね じ れ 角									
原子	原子	原子	原子	角度 (°)	原子	原子	原子	原子	角度 (°)
N(1)	C(1)	N(2)	C(13)	126.5(2)	N(1)	C(1)	N(2)	C(16)	-16.5(3)
N(1)	C(1)	C(5)	C(4)	-3.2(3)	N(1)	C(1)	C(5)	C(6)	175.9(2)
N(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-2.0(5)	N(2)	C(1)	N(1)	C(2)	175.4(2)
N(2)	C(1)	C(5)	C(4)	-176.1(2)	N(2)	C(1)	C(5)	C(6)	3.0(3)
N(2)	C(13)	C(12)	C(7)	31.3(3)	N(2)	C(13)	C(12)	C(11)	-152.9(2)
N(2)	C(13)	C(14)	N(3)	61.2(2)	N(2)	C(16)	C(15)	N(3)	-55.6(3)
N(3)	C(14)	C(13)	C(12)	-167.8(2)	C(1)	N(1)	C(2)	C(3)	0.3(4)
C(1)	N(2)	C(13)	C(12)	25.5(3)	C(1)	N(2)	C(13)	C(14)	151.2(2)
C(1)	N(2)	C(16)	C(15)	-151.3(2)	C(1)	C(5)	C(4)	C(3)	1.5(4)
C(1)	C(5)	C(6)	C(7)	69.7(3)	C(2)	N(1)	C(1)	C(5)	2.4(4)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	1.0(4)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-177.6(2)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-111.2(3)	C(5)	C(1)	N(2)	C(13)	-60.2(3)
C(5)	C(1)	N(2)	C(16)	156.8(2)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	115.8(2)
C(5)	C(6)	C(7)	C(12)	-60.9(3)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	-178.1(2)
C(6)	C(7)	C(12)	C(11)	176.8(2)	C(6)	C(7)	C(12)	C(13)	-7.6(3)
C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	1.5(4)	C(7)	C(12)	C(11)	C(10)	1.2(3)
C(7)	C(12)	C(13)	C(14)	-92.6(3)	C(8)	C(7)	C(12)	C(11)	0.1(3)
C(8)	C(7)	C(12)	C(13)	175.7(2)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-0.2(4)
C(9)	C(8)	C(7)	C(12)	-1.4(2)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	-1.1(4)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	-174.9(2)	C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	83.2(3)
C(12)	C(13)	N(2)	C(16)	170.9(2)	C(13)	N(2)	C(16)	C(15)	60.9(3)
C(13)	C(14)	N(3)	C(15)	-56.6(3)	C(13)	C(14)	N(3)	C(17)	-179.0(3)
C(14)	C(3)	C(15)	C(16)	53.6(3)	C(14)	C(13)	N(2)	C(16)	-63.4(3)
C(16)	C(15)	N(3)	C(17)	175.6(3)					

以上の結果に基づいて、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の分子構造図を第 4 図に示す。

また、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の a 軸方向、b 軸方向および c 軸方向の結晶構造図をそれぞれ第 5 図、第 6 図および第 7 図に示す。

なお、各図中、水素原子は幾何学的に計算したものである。また、水分子の水素原子位置は、電子密度からは決定することができなかった。

以上の結果から、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の空間群は P

2,  $1/\alpha$ であり、対称中心を有し、ラセミ体で存在していることがわかる。

なお、水分子の酸素原子位置は、電子密度分布から推定した。電子密度分布を調べたところ、対称中心の近傍の2カ所に存在確率の高い位置があることがわかった。この距離は1.75 Åであり、酸素原子のファンデルワールス半径1.4 Åとの比較から考えると、2個の酸素原子が1.75 Åの距離で存在しているものとは考えられがたい。したがって、水分子の酸素原子は、これら2カ所に1個ずつ同時に存在しているのではなく、無秩序（おそらく時間的）に2カ所のいずれかに存在しているものと推定される。

そこで、これら2カ所に酸素が存在していると仮定し、その占有率をパラメータとして変化させて精密化を行った。その結果、占有率は0.5付近で集束した。

このことから、1個の酸素原子がこれら2カ所に無秩序な状態で存在していると考えられる。最終的には、占有率を0.5に固定し、他のパラメータを精密化した。

また、水分子の占有率が0.5であることから、結晶中のミルタザピン分子と水分子のモル比は2 : 1となった。

また、結晶中では、ミルタザピン分子の窒素原子と水分子の酸素原子との間に水素結合が形成されていた（図中において、破線で示される結合）。その結合距離は、以下のとおりであった。なお、O(1)\*は、O(1)を対称操作で移動させた原子である。

N(1) ···· O(1) : 2.752(7) Å

N(1) ···· O(1)\* : 2.968(7) Å

## 実施例 9

実施例 8 で得られたミルタザピン水和物を50～60℃の雰囲気中で17時間乾燥させたところ、その含水率が2.2%となった。さらに、85～95℃の雰

雰囲気中で23時間乾燥させると、含水率が0.58%の無水ミルタザピン結晶（平均粒子径：118  $\mu\text{m}$ ）が得られた。

次に、この無水ミルタザピン結晶を粉砕し、平均粒子径59  $\mu\text{m}$ の結晶を得た。得られた結晶の顕微鏡写真（倍率 $\times 200$ ）を第9図に示す。

次に、得られた結晶を85～95℃の雰囲気中で6時間乾燥させたところ、含水率が0.14%となり、さらに95～105℃の雰囲気中で7時間乾燥させると、含水率が0.050%となった。その無水ミルタザピン結晶を平均粒子径は、130  $\mu\text{m}$ であった。得られた乾燥後の結晶の顕微鏡写真（倍率 $\times 200$ ）を第10図に示す。

以上の結果から、破砕した無水ミルタザピンの結晶は、乾燥させることにより、成長したことがわかる。

#### 実施例10

実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶を600～1333 Paの減圧下、85～105℃の温度で乾燥したところ、乾燥開始から6時間後の含水量が0.46重量%、10時間後の含水量が0.3重量%であるミルタザピン無水物結晶999.5 gを得た。得られたミルタザピン無水物結晶の物性は、以下のとおりである。

- (1) 水分量：0.3重量%
- (2) HPLC純度：99.8%
- (3) 粉末X線回折（理学電気（株）製、商品名：ミニフレックス、CuK $\alpha$ 線、30 kV、15 mV）：結果を第8図に示す。

#### 実施例11

窒素雰囲気下、メタノール332 kgに粗製ミルタザピン（HPLC純度98.8%）84 kgを2～4℃で、35分間攪拌し、溶解させ、これに脱色炭1 k

gを添加し、2～4℃で30分間攪拌した。0～2℃で濾過した後、イオン交換水285kgを30分間で濾液に流入し、種晶80gを加えた。5～7℃でイオン交換水682kgを滴下し、結晶化させた。1～5℃で65分間攪拌し、結晶を濾過し、メタノール24kgとイオン交換水90.8kgの混合液（液温0～5℃）で結晶を洗浄した。その結果、湿結晶93.3kgが得られた。その乾燥重量は80.5kgであった。

メタノール297.1kgに窒素雰囲気下で湿結晶87kgを加え、2.8℃で攪拌し、さらにメタノール24kgを加え、攪拌し、溶解させ、これに脱色炭1kgを添加し、3.3℃で15分間攪拌した。3.4℃で濾過した後、イオン交換水255kgを45分間で濾液に滴下し、種晶80gを加えた。5～7.8℃でイオン交換水666kgを75分間かけて滴下し、2.6～5℃で40分間攪拌した後、濾過した。得られた結晶をメタノール21.6kgとイオン交換水81.2kgの混合液（液温2.6℃）で洗浄し、湿結晶83.9kgを得た。266～533Paの減圧下、60～95℃で11時間乾燥し、ミルタザピン水和物72.5kgを得た。その収率は89.5%であった。

次に、得られた結晶をアトマイザーで粉砕した。粉砕した結晶54.3kgをさらに133～400Paの減圧下で90～95℃で7時間乾燥し、無水ミルタザピン52.5kgを得た。その無水ミルタザピンの結晶の純度は99.997%であった。得られた結晶の平均粒子径は、25.5μmであり、嵩密度は動が0.27g/mLであり、静が0.51g/mLであった。また、波長600nmにおける吸光度は0.0048であり、波長400nmにおける透過率は98.84%であり、色差計のb値は2.42であった。

#### 産業上の利用可能性

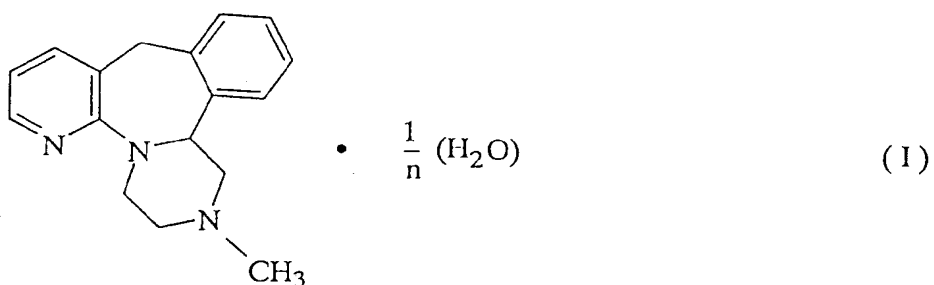
本発明の製造方法によれば、吸湿性がほとんどない安定な無水ミルタザピン結晶を簡便な工業的方法により製造することができるという効果が奏される。



また、本発明の無水ミルタザピン結晶は、優れた低吸湿性を有するものである  
ので、例えば、抗鬱剤として好適に使用しうるものである。

## 請求の範囲

1. 25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶。
2. 含水量が0.5重量%以下である請求項1記載の無水ミルタザピン結晶。
3. ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である無水ミルタザピン結晶の製造方法。
4. ミルタザピン水和物を粉碎した後に、乾燥する請求項3記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。
5. ミルタザピン水和物の結晶が、式(I)：

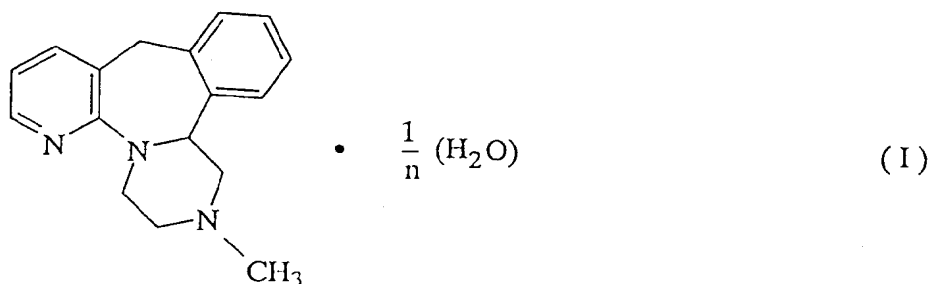


(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるものである請求項3記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

6. ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させる請求項 3 または 4 記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

7. 式 (I) :



(式中、n は 1 ～ 5 の整数を示す)

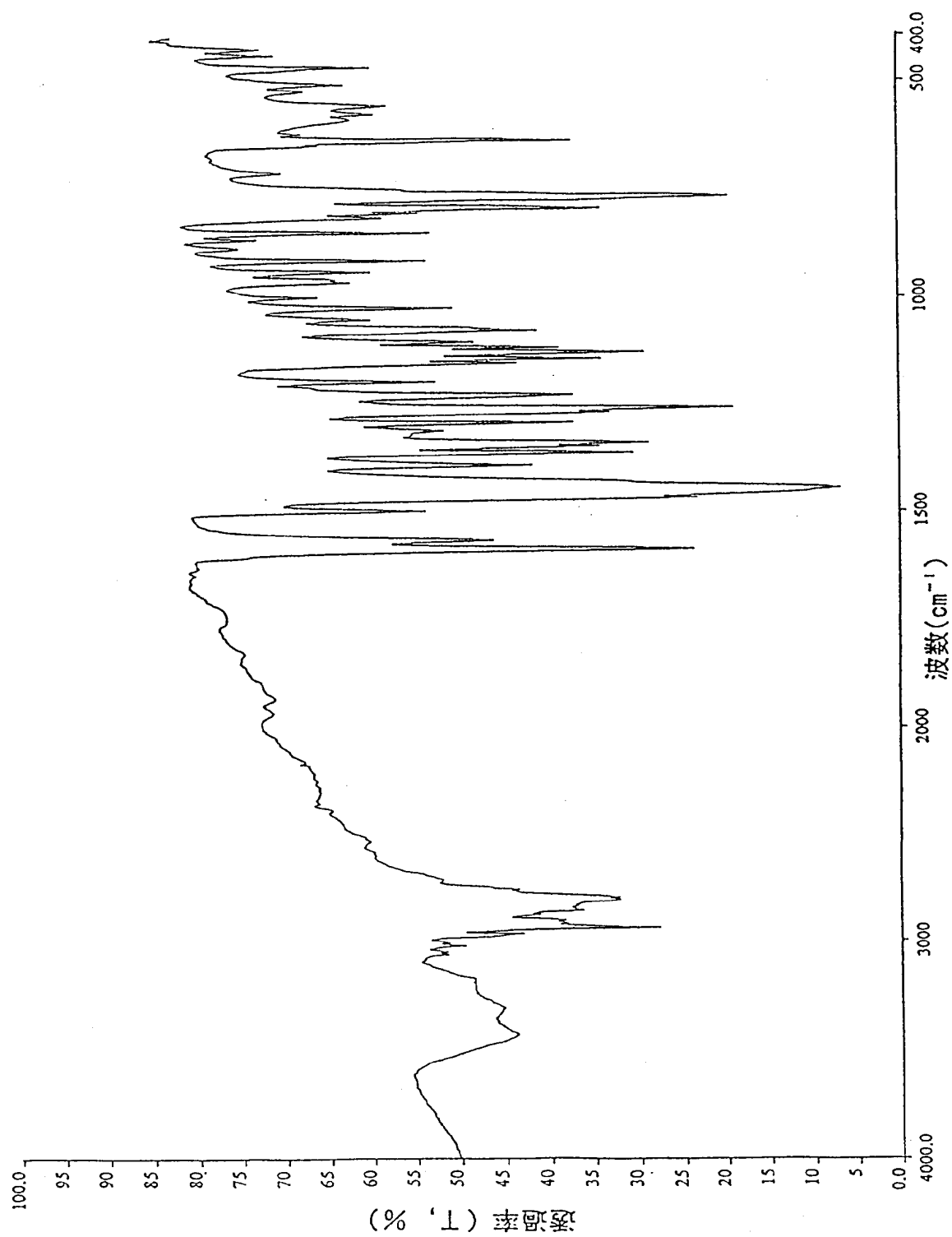
で表されるミルタザピン水和物の結晶。

8. 水溶性極性有機溶媒および水を用いて粗製ミルタザピンを結晶化させることを特徴とするミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

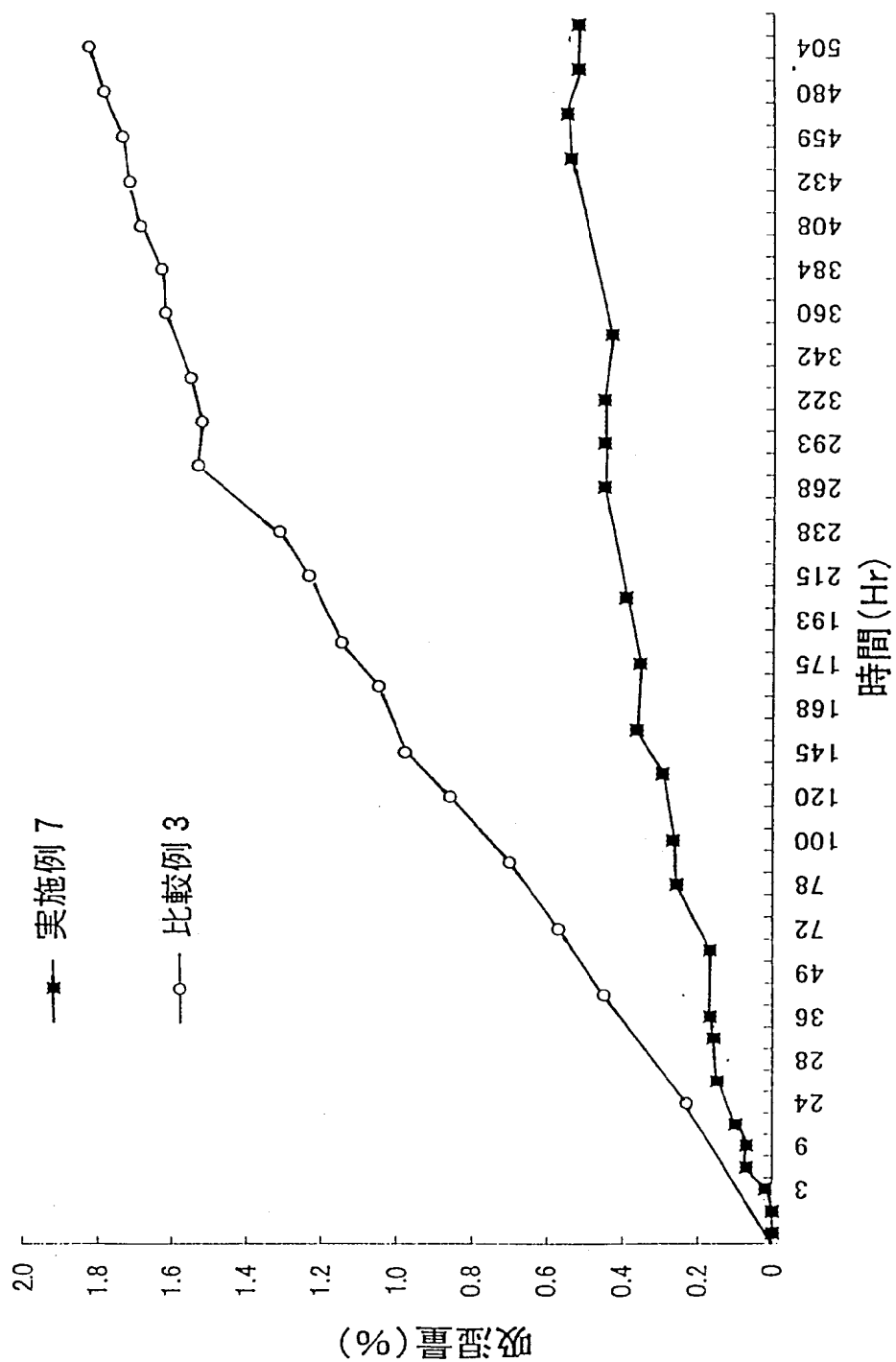
9. 水溶性極性有機溶媒と水の混合溶媒から粗製ミルタザピンを結晶化させる請求項 8 記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

10. 粗製ミルタザピンを水溶性極性有機溶媒に溶解させた後、水を添加する請求項 8 記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

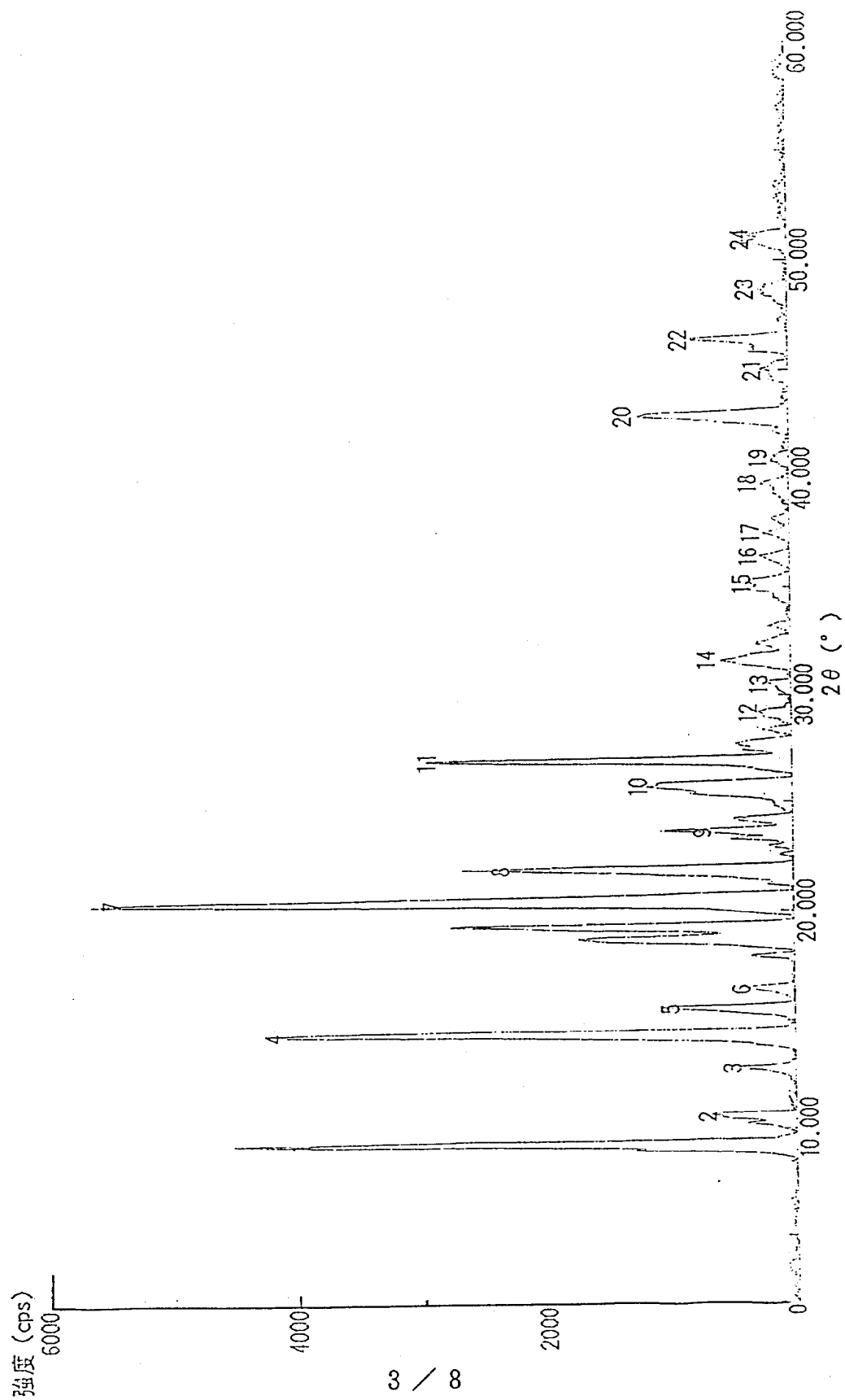
11. 粗製ミルタザピンを水溶性極性有機溶媒に溶解させた溶液の温度を 0 ～ 30℃ に調整して水を添加する請求項 10 記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。



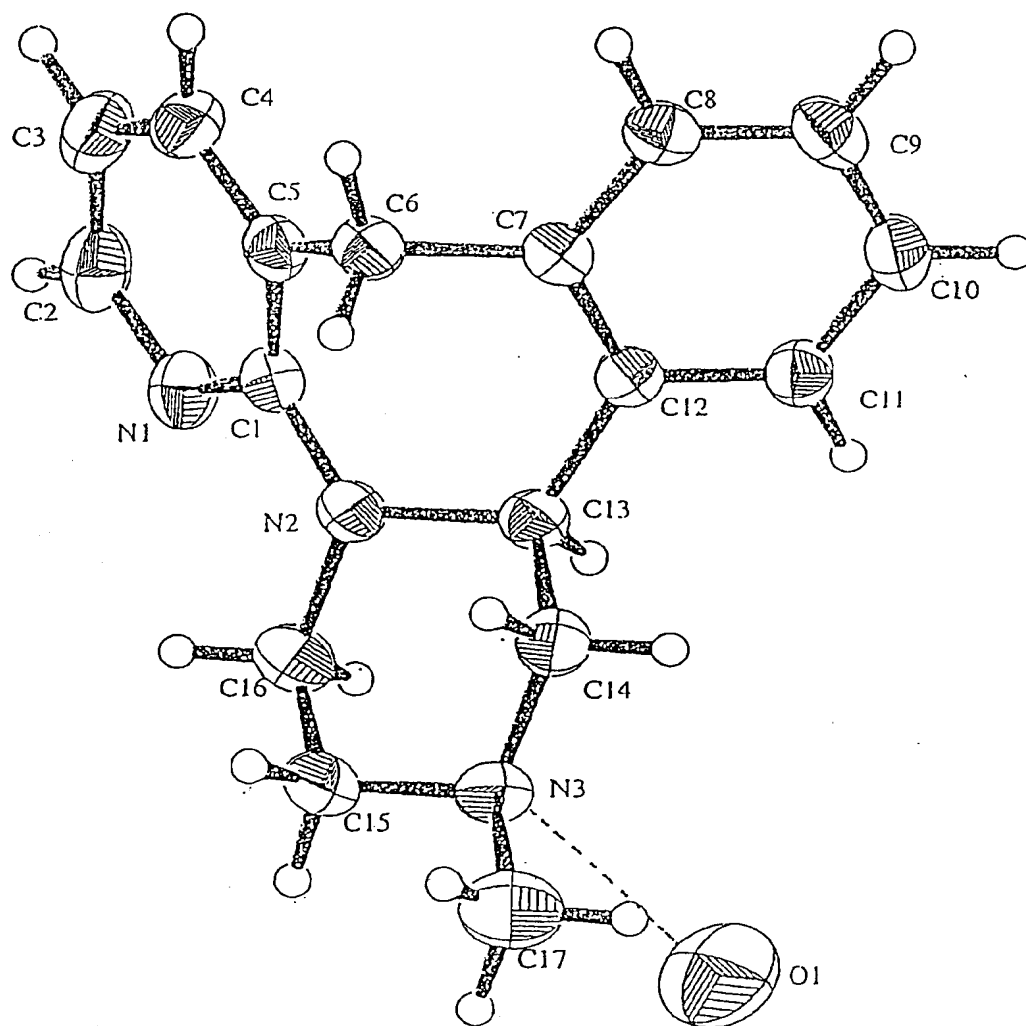
第1図



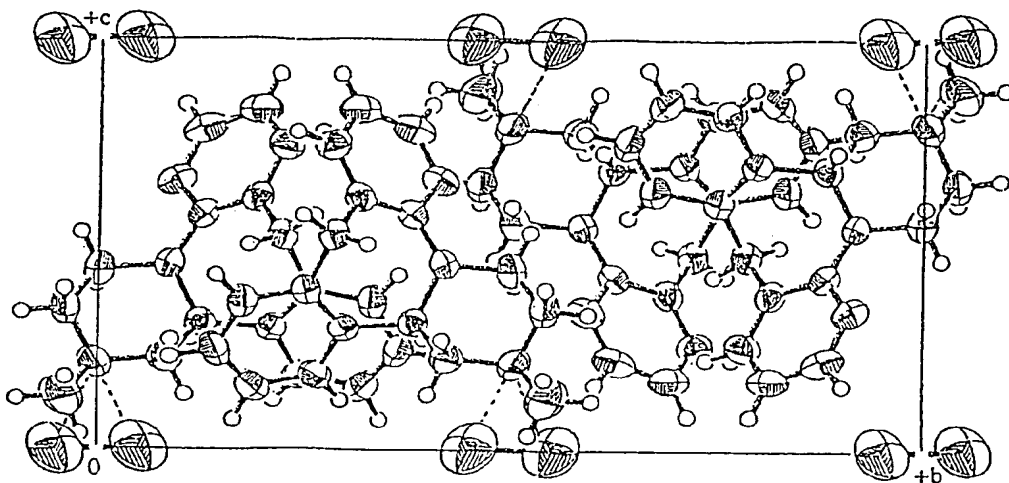
第 2 図



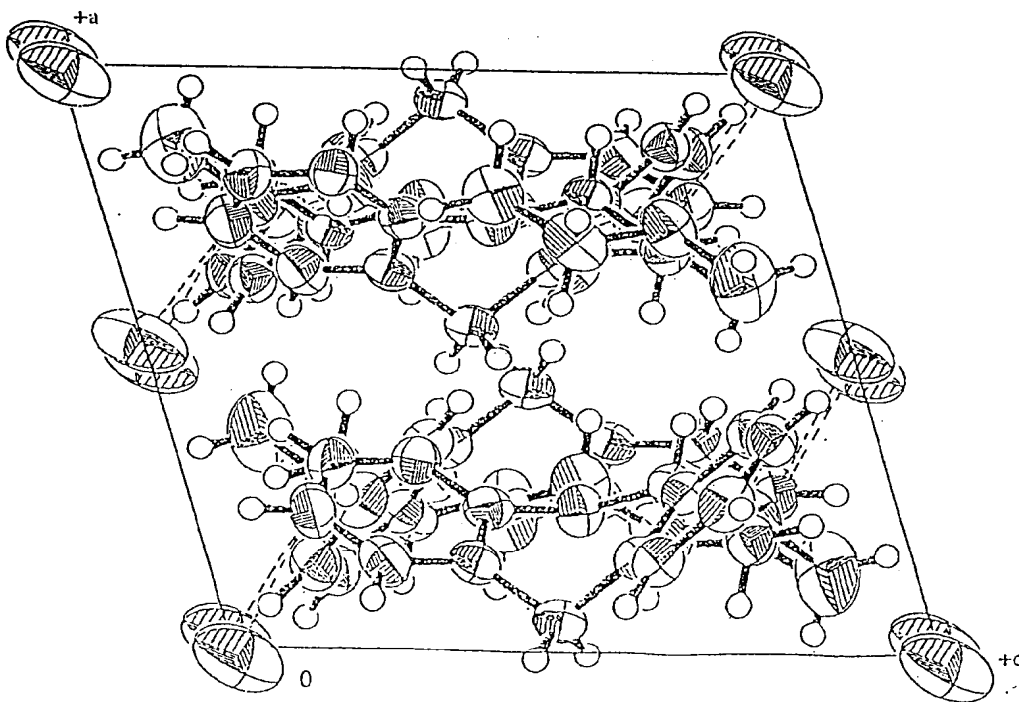
第 3 図



第 4 図

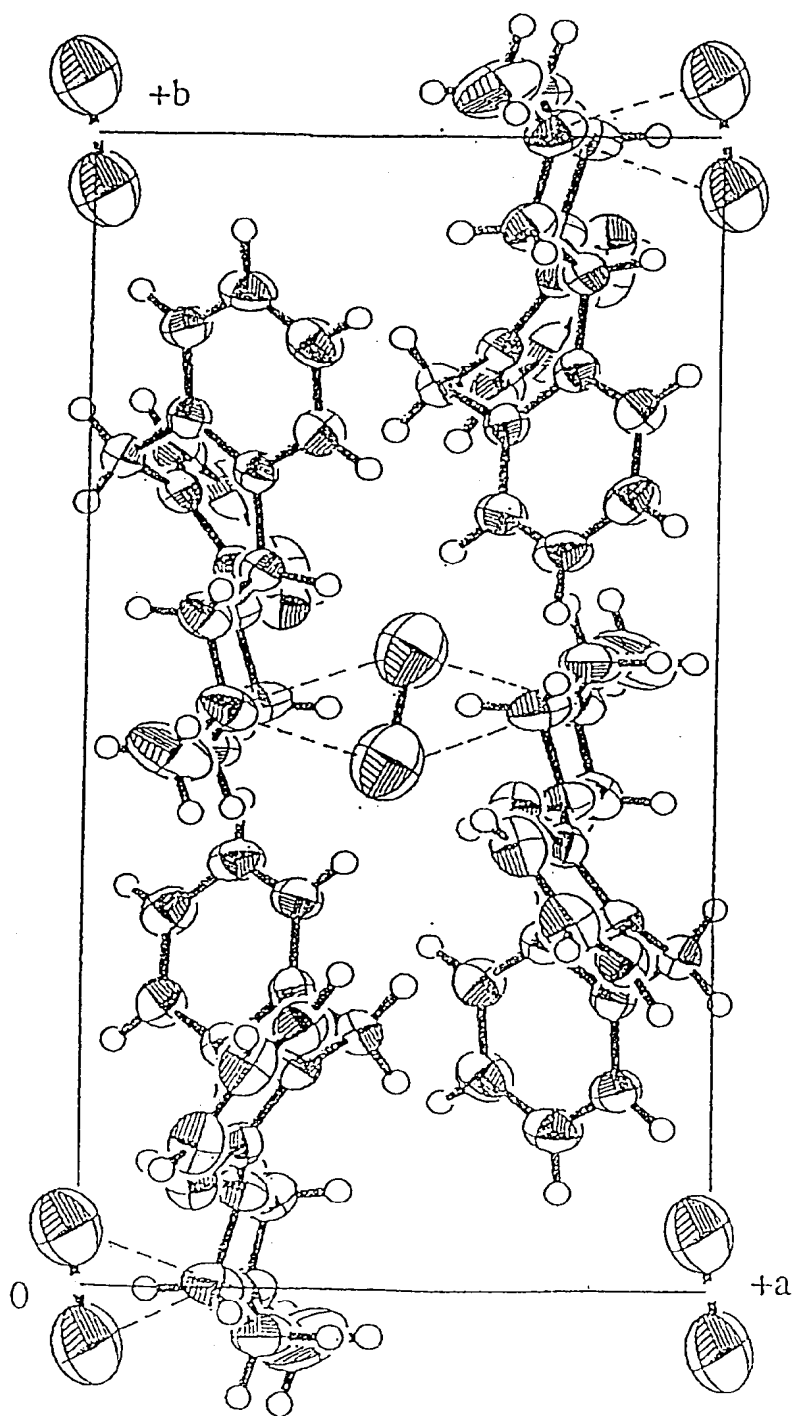


第 5 図

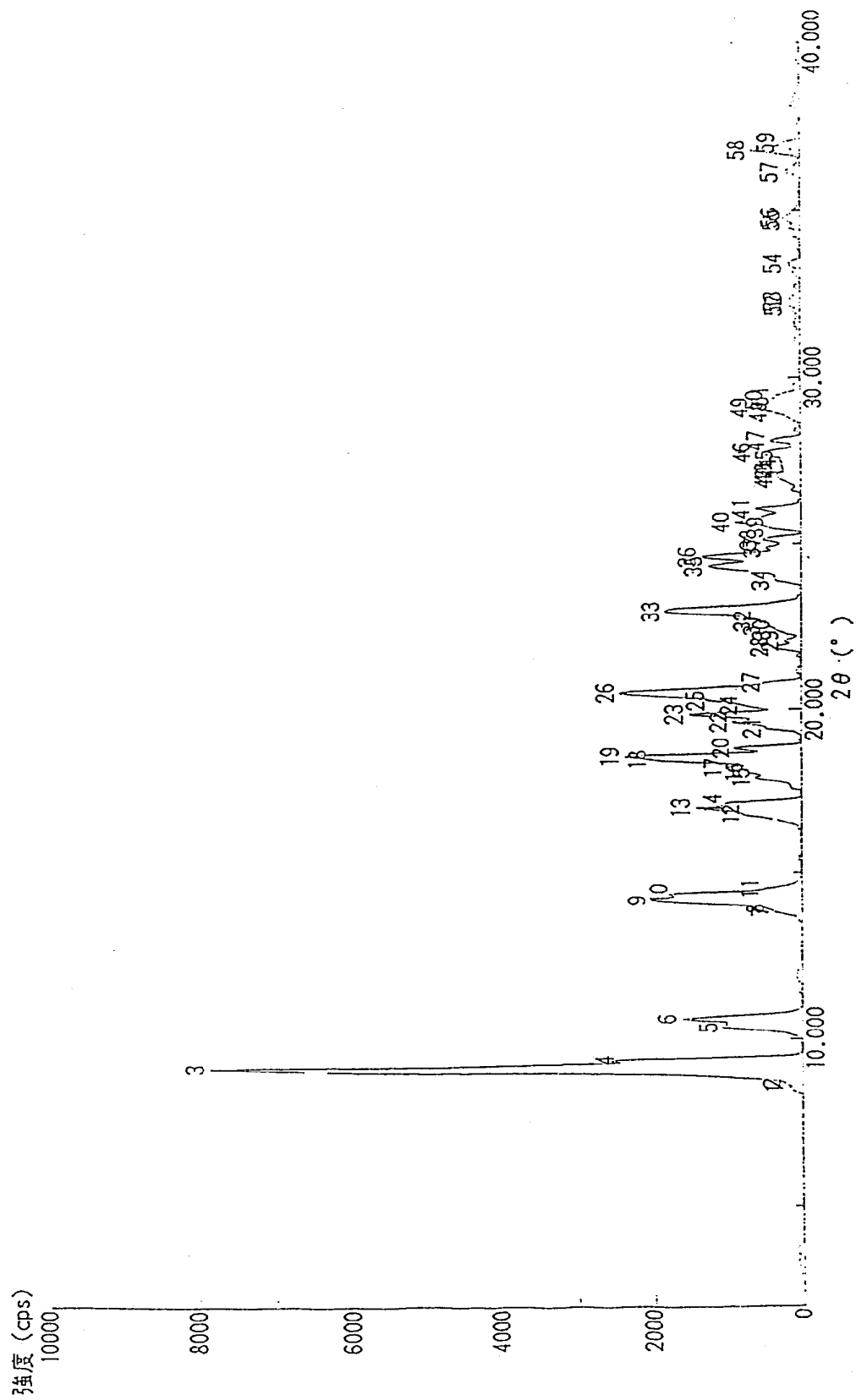


第 6 図

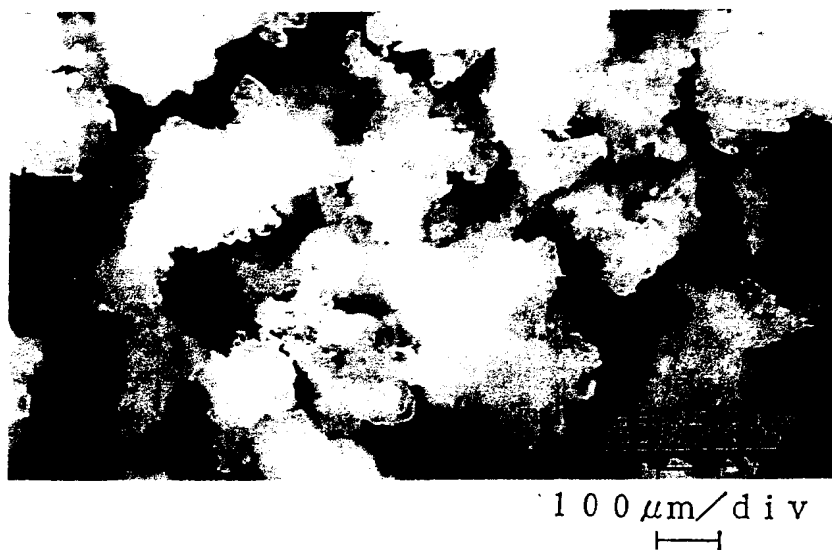




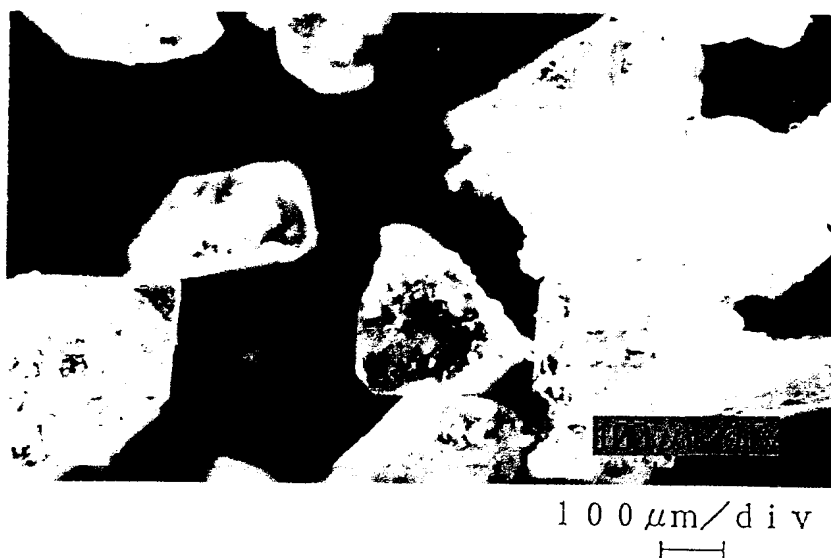
第 7 図



第 8 図



第 9 図




第 1 0 図

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4062848, A (AKZONA INC.), 13 December, 1977 (13.12.77), Full text; cited in the present application & JP, 51-122099, A & GB, 1543171, A & DE, 2614406, A & FR, 2305986, A & ES, 446634, A	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 04 October, 2000 (04.10.00)		Date of mailing of the international search report 17 October, 2000 (17.10.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 4062848, A (AKZONA INC.) 13.12月.1977 (13.12.77), 全文参照, 本願で引用 & JP, 51-122099, A & GB, 1543171, A & DE, 2614406, A & FR, 2305986, A & ES, 446634, A	1-11
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	04.10.00	国際調査報告の発送日 17.10.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 豊	 4C 9639 電話番号 03-3581-1101 内線 3452